



(11) Numéro de publication : **0 626 173 A1**

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt : **94401131.1**

(51) Int. Cl.⁵ : **A61K 31/71, A61K 9/00**

(22) Date de dépôt : **24.05.94**

(30) Priorité : **25.05.93 FR 9306179**

(43) Date de publication de la demande :
30.11.94 Bulletin 94/48

(84) Etats contractants désignés :
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE**

(71) Demandeur : **ADIR ET COMPAGNIE**
1 rue Carle Hébert
F-92415 Courbevoie Cédex (FR)

(72) Inventeur : **Cuine, Alain**
15 Allée d'Alembert
F-45800 St Jean de Braye (FR)
Inventeur : **Morisseau, Serge**
1821 Ancienne Route de Chartres
F-45770 Saran (FR)

(54) Formulation d'aérosol à base de fusafungine.

(57) Nouvelle formulation d'aérosol médicamenteux à base de fusafungine comprenant un excipient choisi parmi diméthylisosorbide ou préférentiellement myristate d'isopropyle et utilisant comme propulseur le 1,1,1,2-tétrafluoroéthane.

EP 0 626 173 A1

La présente invention se rapporte à un nouvel aérosol pharmaceutique à base de fusafungine, son procédé de préparation et son utilisation à des fins thérapeutiques.

La fusafungine est un antibiotique local actif sur de nombreuses souches parmi lesquelles : streptocoques du groupe A, pneumocoques, staphylocoques, certaines souches de neisseria, certains germes anaérobies, candida et mycoplasma pneumoniae.

La fusafungine présente également des propriétés antiinflammatoires.

Ce type de propriétés rend la fusafungine particulièrement intéressante à utiliser dans le traitement local des inflammations et infections de la muqueuse de l'oropharynx et des voies aériennes au cours des sinusites, rhinites, rhinopharyngites, amygdalites, suites d'amygdalectomie, laryngites, trachéites, bronchites...

De par les indications dans laquelle elle est utile au malade, la fusafungine est essentiellement administrée par voie orale ou nasale.

Plus particulièrement depuis une trentaine d'années, la fusafungine est présentée - au corps médical et au public - sous forme d'un aérosol dont la formule renferme, outre le principe actif, un mélange d'excipients qui sont : la saccharine, l'essence composée, l'essence de Néroli, l'éthanol, le benzododécinium et le myristate d'isopropyle. Cette composition contient en outre un propulseur qui est du dichlorodifluorométhane.

Cette forme pharmaceutique, actuellement sur le marché, présente la caractéristique particulièrement avantageuse d'être une solution de principe actif dans un mélange d'excipients à pouvoir solvant constitué par éthanol, essence de Néroli, essence composée, myristate d'isopropyle, et bromure de benzododécinium. Cette caractéristique, assez peu fréquente pour un aérosol, permet aux particules d'aérosol administrées d'atteindre toutes les voies respiratoires, y compris les alvéoles pulmonaires, assurant un maximum d'efficacité thérapeutique.

Un autre avantage, résultant également du fait que cet aérosol est une solution, est que la fabrication d'une telle formulation est facilitée les phénomènes de démixion, floculation, sédimentation, manque d'homogénéité rencontrés avec les suspensions n'existent plus.

Toutefois, pour l'industriel qui a la charge de fabriquer puis de commercialiser cette spécialité, une telle formulation présente l'inconvénient de renfermer, outre le principe actif, sept excipients distincts nécessaires à l'obtention d'une composition présentant les caractères requis pour la conservation et l'administration chez l'homme d'une spécialité pharmaceutique.

On conçoit aisément la lourdeur qui s'attache pour l'industriel à utiliser sept excipients pour une formulation renfermant un seul principe actif. Il suffit d'une rupture d'approvisionnement de la part de l'un des fournisseurs en excipients et l'industriel ne peut plus fabriquer la composition pharmaceutique. Or la diffusion de cette spécialité de par ses indications obéit à un processus en grande partie saisonnier. On conçoit aisément que la rupture d'approvisionnement, même pendant une courte période, d'un seul de ces excipients risque de provoquer d'importantes conséquences :

- pour l'industriel, perte de la vente de l'équivalent d'une année de production d'une de ses plus importantes spécialités (en nombre d'unités vendues),
- pour de nombreux malades, impossibilité de trouver un médicament très efficace et bien toléré.

C'est dans cet esprit que des recherches ont été menées afin de diminuer le nombre des composants de cette formulation à base de fusafungine, tout en lui conservant les qualités inhérentes à une composition pharmaceutique sous forme d'aérosol.

De façon surprenante, il est apparu que le remplacement du propulseur 12 par le propulseur 134a encore appelé 1,1,1,2-tétrafluoroéthane permet de réduire à un seul le nombre des excipients indispensables à une formulation à base de fusafungine présentée sous forme d'aérosol.

Dès lors la composition pharmaceutique se réduit à trois constituants :

- le principe actif, en l'occurrence la fusafungine,
- le propulseur, indispensable à tout aérosol, en l'occurrence le propulseur 134a,
- un seul autre excipient choisi parmi diméthylisobornide ou préférentiellement, myristate d'isopropyle.

Tout d'abord l'un des avantages principaux de l'ancienne formulation, actuellement sur le marché, est conservé : on obtient toujours une solution malgré la suppression de plusieurs excipients à pouvoir solvant, et ceci est surprenant eu égard aux caractères physicochimiques de la fusafungine. L'efficacité thérapeutique maximale et la facilité de fabrication de la spécialité pharmaceutique sont conservées.

Un autre intérêt de la présente invention est que la composition pharmaceutique obtenue par utilisation du propulseur 134a peut être modulable en fonction des approvisionnements en matières premières. En particulier, si on remplace dans la composition pharmaceutique actuellement commercialisée et qui renferme les sept excipients, le propulseur 12 par le propulseur 134a, on obtient une composition nouvelle qui présente également les caractères de stabilité requis pour une composition pharmaceutique, au même titre que la composition ne renfermant pour seuls excipients que le propulseur 134a et le myristate d'isopropyle ou le diméthylisobornide. Des essais concluants ont également été réalisés par suppression d'un seul ou de plusieurs des

autres excipients suivants : l'éthanol, le bromure de benzododécinium, l'eucalyptol, l'essence de Néroli.

De façon générale, la nouvelle forme pharmaceutique peut être présentée dans des bidons dont la taille varie entre 5 et 200 ml. Le principe actif, la fusafungine, entre dans une proportion de 0,01 à 5% en poids de la formulation selon l'invention. Le propulseur entre dans la composition des formulations selon l'invention dans une proportion comprise entre 55 et 95% en poids, préférentiellement entre 70 et 80% en poids de la formulation. La fusafungine est incorporée à un excipient choisi parmi diméthylisosorbide ou préférentiellement myristate d'isopropyle, excipient qui entre dans la composition dans une proportion comprise entre 10 et 40% en poids, préférentiellement entre 20 et 30% en poids.

Les excipients que l'on trouve dans l'ancienne formulation peuvent toujours être ajoutés :

10	Saccharine	: 0 à 1% en poids
	Ethanol	: 0 à 5% en poids
15	Bromure de benzododécinium	: 0 à 0,1% en poids
	Essence de Néroli	: 0 à 2% en poids
	Eucalyptol	: 0 à 2% en poids
20	Compositions aromatiques	: 0 à 5% en poids.

Les exemples suivants indiquent des cas particuliers de l'invention et ne la limitent en aucune façon.

EXEMPLE 1 :

25 Fusafungine : 50 mg
Myristate d'isopropyle Q.S.P. : 5 ml
Propulseur 134a : 15 ml.

EXEMPLE 2 :

30 Fusafungine : 50 mg
Ethanol : 0,3 ml
Saccharine : 1,25 mg
Solution à 80% de bromure de benzododécinium : 2,5 mg
35 Essence composée n° 3977 : 150 mg
Essence de Néroli : 50 mg
Myristate d'isopropyle Q.S.P. : 5 ml
Propulseur 134a : 15 ml.

EXEMPLE 3 :

40 Fusafungine : 50 mg
Saccharine : 1,25 mg
Solution à 80% de bromure de benzododécinium : 2,5 mg
45 Essence composée n° 3977 : 150 mg
Essence de Néroli : 50 mg
Myristate d'isopropyle Q.S.P. : 5 ml
Propulseur 134a : 15 ml.

EXEMPLE 4 :

50 Fusafungine : 25 mg
Ethanol : 50 mg
Saccharine : 5 mg
55 Eucalyptol : 25 mg
Essence composée n° 3977 : 50 mg
Myristate d'isopropyle Q.S.P. : 2,5 ml

Propulseur 134a : 7,5 ml.

EXEMPLE 5 :

5 Fusafungine : 25 mg
 Saccharine : 5 mg
 Eucalyptol : 25 mg
 Essence composée n° 3977 : 50 mg
 Myristate d'isopropyle Q.S.P. : 2,5 ml
 10 Propulseur 134a : 7,5 ml.

EXEMPLE 6 :

Fusafungine : 50 mg
 15 Ethanol : 0,3 mg
 Saccharine : 1,25 mg
 Essence composée n° 3977 : 150 mg
 Essence de Néroli : 50 mg
 Myristate d'isopropyle Q.S.P. : 5 ml
 20 Propulseur 134a : 15 ml.

EXEMPLE 7 :

Fusafungine : 25 mg
 25 Saccharine : 5 mg
 Myristate d'isopropyle Q.S.P. : 2,5 ml
 Propulseur 134a : 7,5 ml.

EXEMPLE 8 :

30 Fusafungine : 50 mg
 Ethanol : 100 mg
 Saccharine : 10 mg
 Solution à 80% de bromure de benzododécinium : 2,5 mg
 35 Eucalyptol : 50 mg
 Essence composée n° 3977 : 100 mg
 Myristate d'isopropyle Q.S.P. : 5 ml
 Propulseur 134a : 15 ml.

EXEMPLE 9 :

Fusafungine : 50 mg
 Saccharine : 1,25 mg
 Essence composée n° 3977 : 150 mg
 45 Myristate d'isopropyle Q.S.P. : 5 ml
 Propulseur 134a : 15 ml.

EXEMPLE 10 :

50 Fusafungine : 50 mg
 Ethanol : 0,3 ml
 Saccharine : 1,25 mg
 Essence composée n° 6706 : 200 mg
 Myristate d'isopropyle Q.S.P. : 5 ml
 55 Propulseur 134a : 15 ml.

EXEMPLE 11 :

Fusafungine : 50 mg
 Saccharine : 1,25 mg
 5 Essence composée n° 3977 : 200 mg
 Myristate d'isopropyle Q.S.P. : 5 ml
 Propulseur 134a : 15 ml.

EXEMPLE 12 :

10 Fusafungine : 50 mg
 Essence composée n° 3977 : 200 mg
 Myristate d'isopropyle Q.S.P. : 5 ml
 Propulseur 134a : 15 ml

EXEMPLE 13 :

15 Fusafungine : 50 mg
 Diméthylisosorbide : Q.S.P. 5 ml
 20 Propulseur 134a : 15 ml.

Dans les formulations selon les exemples 6, 8, 10, l'éthanol pourra être supprimé sans inconvénient.
 Dans les formulations selon les exemples 2, 3 et 8, la solution à 80% de bromure de benzododécinium pourra également être supprimée sans inconvénient.

25 Les formulations précédentes sont préparées par mélange des différents constituants et agitation. La quantité requise du mélange est introduite dans un flacon adéquat et une valve distributrice doseuse pour aérosol y est introduite. Le propulseur 134a est incorporé sous pression.

Revendications

- 30 1. Composition pharmaceutique sous forme d'aérosol comprenant comme principe actif la fusafungine, un excipient choisi parmi myristate d'isopropyle ou diméthylisosorbide et comme propulseur le 1,1,1,2-tétrafluoroéthane ou propulseur 134a.
- 35 2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 dans laquelle l'excipient est le myristate d'isopropyle.
3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 dans laquelle la fusafungine entre dans une proportion comprise entre 0,01 et 5% du poids total de la formulation.
- 40 4. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 dans laquelle le 1,1,1,2-tétrafluoroéthane entre dans une proportion comprise entre 55 et 95% du poids total de la formulation.
5. Composition pharmaceutique selon la revendication 2 dans laquelle le myristate d'isopropyle entre dans une proportion comprise entre 10 et 40% du poids total de la formulation.
- 45 6. Composition pharmaceutique selon la revendication 2, qui est :
 Fusafungine : 50 mg
 Myristate d'isopropyle Q.S.P. : 5 ml
 Propulseur 134a : 15 ml.
- 50 7. Composition pharmaceutique selon la revendication 2, qui est :
 Fusafungine : 50 mg
 Saccharine : 1,25 mg
 Essence composée n°3977 : 200 mg
 55 Myristate d'isopropyle Q.S.P. : 5 ml
 Propulseur 134a : 15 ml.
8. Composition pharmaceutique selon la revendication 2, qui est :

Fusafungine : 50 mg
 Essence composée n°3977 : 200 mg
 Myristate d'isopropyle Q.S.P. : 5 ml
 Propulseur 134a : 15 ml.

5

9. Composition pharmaceutique selon la revendication 2, qui est :

Fusafungine : 50 mg
 Ethanol : 0,3 ml
 Saccharine : 1,25 mg
 Solution à 80% de bromure de benzododécinium : 2,5 mg
 Essence composée n° 3977 : 150 mg
 Essence de Néroli : 50 mg
 Myristate d'isopropyle Q.S.P. : 5 ml
 Propulseur 134a : 15 ml.

10

15

10. Composition pharmaceutique selon la revendication 2 qui est :

Fusafungine : 25 mg
 Ethanol : 50 mg
 Saccharine : 5 mg
 Eucalyptol : 25 mg
 Essence composée n° 3977 : 50 mg
 Myristate d'isopropyle Q.S.P. : 2,5 ml
 Propulseur 134a : 7,5 ml.

20

25

11. Composition pharmaceutique selon la revendication 2 qui est :

Fusafungine : 50 mg
 Ethanol : 0,3 ml
 Saccharine : 1,25 mg
 Essence composée n° 3977 : 150 mg
 Essence de Néroli : 50 mg
 Myristate d'isopropyle Q.S.P. : 5 ml
 Propulseur 134a : 15 ml.

30

12. Composition pharmaceutique selon la revendication 2 qui est :

Fusafungine : 50 mg
 Ethanol : 100 mg
 Saccharine : 10 mg
 Solution à 80% de bromure de benzododécinium : 2,5 mg
 Eucalyptol : 50 mg
 Essence composée n° 3977 : 100 mg
 Myristate d'isopropyle Q.S.P. : 5 ml
 Propulseur 134a : 15 ml.

35

40

13. Composition pharmaceutique selon la revendication 2 qui est :

Fusafungine : 50 mg
 Ethanol : 0,3 ml
 Saccharine : 1,25 mg
 Essence composé n° 6706 : 200 mg
 Myristate d'isopropyle Q.S.P. : 5 ml
 Propulseur 134a : 15 ml.

45

50

14. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 9 ou 12 dans laquelle ou bien l'éthanol, ou bien la solution de bromure de benzododécinium ou encore ces deux constituants sont supprimés.

15. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 9 à 13 dans laquelle l'éthanol est supprimé.

55

16. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 dans laquelle l'excipient est le diméthylisobutylalcohol.

17. Composition pharmaceutique selon la revendication 16 qui est :

Fusafungine : 50 mg
Diméthylisosorbide Q.S.P. : 5 ml
Propulseur 134a : 15 ml.

- 5 **18.** Spécialité pharmaceutique visant à l'administration de fusafungine à un patient par voie orale ou nasale comprenant un récipient d'aérosol équipé d'une valve distributrice doseuse, le récipient d'aérosol contenant une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 17.
- 10 **19.** Procédé de préparation d'une spécialité pharmaceutique qui consiste à remplir un récipient d'aérosol avec une composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 17 et à équiper le récipient d'aérosol d'une valve distributrice doseuse.
- 15 **20.** Utilisation d'une spécialité pharmaceutique selon la revendication 18 pour l'administration orale ou nasale dans le traitement local des inflammations et infection de la muqueuse de l'oropharynx et des voies aériennes au cours des sinusites, rhinites, rhinopharyngites, amygdalites, suites d'amygdalectomies, laryngites, trachéites et bronchites.

20

25

30

35

40

45

50

55



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande
EP 94 40 1131

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.5)
A	<p>DATABASE WPI Week 6800, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 66-15198F (00) & CA-A-700 411 (BIOFARMA SA) * abrégé *</p> <p>---</p>	1-20	A61K31/71 A61K9/00
A	<p>FR-M-1 084 (J.SERVIER) 29 Janvier 1962 * le document en entier *</p> <p>---</p>	1-20	
A	<p>US-A-3 305 445 (J.SERVIER) * revendications * * colonne 3, ligne 5 - ligne 9 *</p> <p>-----</p>	1-20	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.5)
			A61K
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche		Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
LA HAYE		29 Août 1994	Scarponi, U
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite F : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

EPO FORM 1500 (12.92) (P0402)